

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

GIẤY XÁC NHẬN
NỘI DUNG THÔNG TIN THUỐC

Tên Cơ quan xác nhận: **Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế**

Xác nhận nội dung thông tin thuốc:

STT	Tên thuốc	Số giấy đăng ký lưu hành
1	Ryzodeg Flextouch 100U/ml	QLSP-929-16

Đơn đề nghị số: 69-11/QC/NVD/HEC-RA2017

Tên cơ sở đề nghị xác nhận: Công ty TNHH DKSH Việt Nam

Địa chỉ: 23 Đại lộ Độc Lập, KCN Việt Nam-Singapore, P. Bình Hòa, Thuận An,
Bình Dương

Hình thức thông tin thuốc: Tài liệu thông tin thuốc

Số giấy xác nhận: 0569/2017/XNTT/QLD

Hà Nội, ngày 24 tháng 01 năm 2018

KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG



Nguyễn Tất Đạt

RYZODEG[®]



RYZODEG[®] FlexTouch[®] 100U/ml

Insulin hỗn hợp hòa tan

bao gồm 70% insulin degludec và 30% insulin aspart

KHỞI ĐẦU

- **Bệnh nhân đái tháo đường típ 2:** Tổng liều khởi đầu hằng ngày được khuyến cáo là 10 đơn vị theo các bữa ăn, sau đó điều chỉnh liều theo từng bệnh nhân
- **Bệnh nhân đái tháo đường típ 1:** Liều khởi đầu được khuyến cáo của Ryzodeg[®] là 60-70% của tổng nhu cầu insulin hằng ngày.



19/11/18 *Phu*

Tài liệu có 2 trang. Thông tin chi tiết sản phẩm xem trang 2.
 Số Giấy xác nhận nội dung thông tin thuốc của Bộ Y tế.../XNTT/...,
 ngày... tháng ... năm ...
 Ngày in tài liệu: xx/xx/xxxx
 Tài liệu tham khảo: 1. Thông tin kê toa Ryzodeg[®] FlexTouch[®] 100 U/ml.



Ryzodeg® FlexTouch® 100 U/ml. Dung dịch tiêm chứa trong bút tiêm bơm sẵn thuốc. **Thành phần định tính và định lượng:** 1 ml dung dịch chứa 100 đơn vị insulin degludec/insulin aspart* theo tỷ lệ 70/30 (tương đương với 2,56 mg insulin degludec và 1,05 mg insulin aspart). 1 bút tiêm bơm sẵn thuốc chứa 300 đơn vị insulin degludec/insulin aspart trong 3 ml dung dịch. * Được sản xuất trong năm men *Saccharomyces cerevisiae* bằng kỹ thuật DNA tái tổ hợp.

Dạng bào chế: Dung dịch tiêm (FlexTouch®). Dung dịch trong suốt, không màu, trung tính. **Chỉ định điều trị:** Điều trị bệnh đái tháo đường ở người lớn, thiếu niên và trẻ em từ 2 tuổi trở lên. **Liều lượng và cách dùng:** **Đường dùng:** Ryzodeg® chỉ tiêm dưới da. **Liều lượng:** Ryzodeg® có thể được dùng một lần hoặc hai lần mỗi ngày với các bữa ăn chính. Khi cần thiết, bệnh nhân có thể thay đổi thời gian sử dụng insulin tại Ryzodeg® được dùng với bữa ăn lớn nhất khi dùng 1 lần/ngày. Ở bệnh nhân đái tháo đường tip 2, Ryzodeg® có thể được dùng đơn độc, phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống và phối hợp với insulin nhanh (bolus). Trong bệnh đái tháo đường tip 1, Ryzodeg® được phối hợp với insulin tác dụng ngắn/insulin tác dụng nhanh ở các bữa ăn còn lại. **Lịch hoạt về thời gian dùng thuốc:** Ryzodeg® cho phép linh hoạt về thời gian sử dụng insulin miễn là thuốc được dùng với các bữa ăn chính. Nếu quên một liều Ryzodeg®, bệnh nhân có thể dùng liều đã quên với bữa ăn chính tiếp theo của ngày đó và sau đó tiếp tục lịch trình dùng thuốc thông thường. Bệnh nhân không được dùng một liều thêm để bù cho liều đã quên. **Khởi đầu:** Bệnh nhân đái tháo đường tip 2: Tổng liều khởi đầu hàng ngày được khuyến cáo là 10 đơn vị theo các bữa ăn, sau đó điều chỉnh liều theo từng bệnh nhân. Bệnh nhân đái tháo đường tip 1: Liều khởi đầu được khuyến cáo của Ryzodeg® là 60-70% của tổng nhu cầu insulin hàng ngày. **Chuyển sang từ những insulin khác:** Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ glucose trong thời gian chuyển đổi và trong những tuần sau đó. Bệnh nhân đái tháo đường tip 2: Những bệnh nhân chuyển sang từ insulin (nên) tác dụng kéo dài hoặc insulin pha trộn sẵn (2 pha) dùng 1 lần/ngày có thể được chuyển đổi sang Ryzodeg® 1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày với cùng tổng liều insulin như tổng liều insulin hàng ngày trước đây của bệnh nhân. Những bệnh nhân chuyển sang từ insulin (nên) tác dụng kéo dài/insulin tác dụng nhanh chuyển sang Ryzodeg® sẽ cần chuyển đổi liều dùng dựa trên nhu cầu của từng bệnh nhân. Nói chung, bệnh nhân được bắt đầu liệu theo số đơn vị của insulin (nên) tác dụng kéo dài. Bệnh nhân đái tháo đường tip 1: Liều Ryzodeg® được khuyến cáo là 60-70% của tổng nhu cầu insulin hàng ngày phối hợp với insulin tác dụng ngắn/insulin tác dụng nhanh ở các bữa ăn còn lại, sau đó điều chỉnh liều theo từng bệnh nhân. **Các nhóm bệnh nhân đặc biệt:** Người cao tuổi (≥ 65 tuổi): Ryzodeg® có thể được sử dụng ở bệnh nhân cao tuổi. Cần tăng cường theo dõi glucose và điều chỉnh liều insulin theo từng bệnh nhân. Suy thận và suy gan: Ryzodeg® có thể được sử dụng ở bệnh nhân suy thận và bệnh nhân suy gan. Cần tăng cường theo dõi glucose và điều chỉnh liều insulin theo từng bệnh nhân. **Nhóm bệnh nhân trẻ em:** Ryzodeg® có thể được sử dụng ở thiếu niên và trẻ em từ 2 tuổi trở lên. Ryzodeg® nên được sử dụng thận trọng đặc biệt ở trẻ em từ 2 đến 5 tuổi bởi vì dữ liệu lâm sàng chỉ ra rằng có nguy cơ hạ đường huyết cao ở trẻ em ở nhóm tuổi này. **Cách dùng:** Ryzodeg® chỉ dùng tiêm dưới da vùng thành bụng, phần trên cánh tay hoặc đùi. Nên luôn thay đổi vị trí tiêm trong cùng một vùng tiêm để giảm nguy cơ loạn dưỡng mỡ. Ryzodeg® được đóng trong một bút tiêm bơm sẵn thuốc (FlexTouch®) được thiết kế để sử dụng với kim tiêm NovoFine® hoặc NovoTwist®. Bút tiêm bơm sẵn thuốc cung cấp 1-80 đơn vị, với các nấc mỗi nấc 1 đơn vị. **Chống chỉ định:** Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc liệt kê trong Danh mục tá dược. **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ. Hạ đường huyết:** Bộ một bữa ăn hay luyện tập thể lực gắng sức, không có kế hoạch có thể dẫn đến hạ đường huyết. Hạ đường huyết có thể xảy ra nếu liều insulin quá cao so với nhu cầu insulin. Cũng như với các sản phẩm insulin (nên) tác dụng kéo dài khác hoặc các sản phẩm insulin có thành phần nên, tác dụng kéo dài của Ryzodeg® có thể làm chậm sự phục hồi sau hạ đường huyết. **Tăng đường huyết:** Việc điều trị không đủ liều và/hoặc không liên tục ở bệnh nhân cần dùng insulin có thể dẫn đến tăng đường huyết và có khả năng gây nhiễm toan ceton do đái tháo đường. Hơn nữa, các bệnh lý đi kèm, đặc biệt là nhiễm trùng, có thể dẫn đến tăng đường huyết và do đó làm tăng nhu cầu insulin. Những triệu chứng này bao gồm khát, tiểu nhiều lần, buồn nôn, nôn, buồn ngủ, da khô độ, khô miệng, mặt sụ ngon miệng và hơi thở có mùi acetone. Trong đái tháo đường tip 1, các trường hợp tăng đường huyết không được điều trị cuối cùng sẽ dẫn đến nhiễm toan ceton do đái tháo đường, có khả năng gây tử vong. **Chuyển sang từ những sản phẩm insulin khác:** Khi chuyển bệnh nhân sang sử dụng loại insulin khác, nhãn hiệu insulin khác hoặc nhà sản xuất khác phải thực hiện dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và có thể dẫn đến sự cần thiết thay đổi liều dùng. **Kết hợp thiazolidinedione và các thuốc insulin:** Đã có báo cáo về các trường hợp suy tim khi dùng thiazolidinedione kết hợp với insulin, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tiên trien suy tim. Cần phải nhớ điều này nếu xem xét điều trị kết hợp thiazolidinedione với Ryzodeg®. Nếu sử dụng kết hợp, phải theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim, tăng cân và phù. Nên ngừng sử dụng thiazolidinedione nếu xảy ra bất kỳ triệu chứng xấu nào về nguy cơ tim mạch. **Rối loạn mắt:** Liệu pháp insulin tăng cường với sự cải thiện đột ngột về kiểm soát đường huyết có thể liên quan với bệnh võng

mạc do đái tháo đường xấu đi tạm thời, trong khi việc cải thiện kiểm soát đường huyết dài hạn làm giảm nguy cơ tiên trien của bệnh võng mạc do đái tháo đường. **Tránh nhầm lẫn do vô ý:** Bệnh nhân phải được hướng dẫn luôn kiểm tra nhãn insulin trước mỗi lần tiêm để tránh nhầm lẫn giữa Ryzodeg® và các sản phẩm insulin khác do vô ý. Vì vậy, yêu cầu đối với bệnh nhân tự tiêm là họ có thể đọc được buồng tiêm liều trên bút tiêm. Những bệnh nhân bị mù hoặc có thị lực kém phải được hướng dẫn để luôn nhận được sự giúp đỡ/hỗ trợ từ một người khác có thị lực tốt và được huấn luyện sử dụng dụng cụ tiêm insulin. **Kháng thể kháng insulin:** Sử dụng insulin có thể gây ra sự hình thành kháng thể kháng insulin. Trong những trường hợp hiếm gặp, sự hiện diện của kháng thể kháng insulin có thể đòi hỏi phải điều chỉnh liều insulin để điều chỉnh xu hướng tăng đường huyết hoặc hạ đường huyết. **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác:** Những chất sau đây có thể làm giảm nhu cầu insulin: Các thuốc chống đái tháo đường dạng uống, chất đồng vận thụ thể GLP-1, chất ức chế monoamine oxidase (MAOI), thuốc chẹn beta, chất ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE), salicylate, các steroid đồng hóa và sulfonamide. Những chất sau đây có thể làm tăng nhu cầu insulin: Thuốc tránh thai dạng uống, thiazide, glucocorticoid, hormone tuyến giáp, chất chống giao cảm, hormone tăng trưởng và danazol. Thuốc chẹn beta có thể che lấp các triệu chứng hạ đường huyết. Octreotide/lanreotide có thể làm tăng hoặc làm giảm nhu cầu insulin. Rượu có thể làm tăng hoặc làm giảm tác dụng hạ đường huyết của insulin. **Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú. Phụ nữ có thai:** Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng Ryzodeg® ở phụ nữ mang thai. **Cho con bú:** Chưa có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng Ryzodeg® trong khi cho con bú. **Khả năng sinh sản:** Các nghiên cứu về sinh sản trên động vật với insulin degludec không cho thấy bất kỳ tác dụng bất lợi nào trên khả năng sinh sản. **Tác động trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc:** Khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân có thể bị suy giảm do hậu quả của hạ đường huyết. Điều này có thể gây ra nguy hiểm trong những tình huống mà những khả năng này có tầm quan trọng đặc biệt (như đang lái xe hay đang vận hành máy móc). **Tác dụng không mong muốn:** **Tam tạt về dữ liệu an toàn:** Phản ứng phụ đã được báo cáo thường gặp nhất trong quá trình điều trị là hạ đường huyết. **Bảng danh mục các phản ứng phụ. Rối loạn hệ miễn dịch:** Hiếm gặp - Quá mẫn, Nói mề đay: Phản ứng dị ứng có thể xảy ra khi dùng các chế phẩm insulin. Phản ứng dị ứng dạng tức thì với chính bản thân insulin hoặc với các tá dược có khả năng đe dọa tính mạng. Với Ryzodeg®, đã có báo cáo hiếm gặp về quá mẫn (biểu hiện bằng sưng lưỡi và môi, tiểu chảy, buồn nôn, mệt mỏi và ngứa) và nổi mề đay. Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: Rất thường gặp - Hạ đường huyết: Hạ đường huyết có thể xảy ra nếu liều insulin quá cao so với nhu cầu insulin. Hạ đường huyết nặng có thể dẫn đến hôn mê và/hoặc co giật và có thể gây ra suy chức năng não tạm thời hay vĩnh viễn hoặc thậm chí tử vong. Các triệu chứng của hạ đường huyết thường xuất hiện đột ngột, có thể bao gồm đổ mồ hôi lạnh, da xanh tái và lạnh, mệt mỏi, bọng chồn hoặc run, lo âu, mệt hoặc yếu bất thường, lú lẫn, khó tập trung, buồn ngủ, đổ mồ hôi, thay đổi thị lực, nhức đầu, buồn nôn và đánh trống ngực. Rối loạn da và mô dưới da: Không rõ - Loạn dưỡng mỡ: Loạn dưỡng mỡ (bao gồm phì đại mô mỡ, teo mô mỡ) có thể xảy ra tại chỗ tiêm. Thay đổi liên tục vị trí tiêm trong một vùng tiêm nhất định có thể giúp làm giảm nguy cơ gặp các phản ứng này. Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm: Thường gặp - Phản ứng tại chỗ tiêm: Phản ứng tại chỗ tiêm (bao gồm khởi tử maut tại chỗ tiêm, đau, xuất huyết, ban đỏ, cục u nhỏ, sưng, da đổi màu, ngứa, cảm giác nóng và khởi tử maut tại chỗ tiêm) xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng Ryzodeg®. Những phản ứng này thường nhẹ, thoáng qua và thường mất đi khi tiếp tục điều trị. Ít gặp - Phù ngoại biên. Nhóm bệnh nhân trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả được chứng minh trong thử nghiệm ở trẻ em từ 2 đến 18 tuổi. Cứu ở trẻ em và thiếu niên. Các nhóm bệnh nhân đặc biệt khác: Dựa trên kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng, tần suất, loại và độ nặng của các phản ứng phụ đã quan sát được ở bệnh nhân cao tuổi và ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan không cho thấy bất kỳ sự khác biệt nào với kinh nghiệm rộng hơn ở nhóm dân số chung. **Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc. Các đặc tính dược lý:** Ryzodeg® có khởi phát tác dụng nhanh, xảy ra ngay sau khi tiêm do thành phần cùng cấp insulin theo bữa ăn, trong khi độ thành phần insulin nencó về tác dụng kéo dài với đường biểu diễn bằng phẳng và ổn định, cùng cấp liên tục về nhu cầu insulin giữa các bữa ăn (insulin nên). Thời gian tác dụng của một liều đơn Ryzodeg® là hơn 24 giờ. **Hạn dùng:** 30 tháng kể từ ngày sản xuất. **Thận trọng đặc biệt khi bảo quản:** Trước khi sử dụng lần đầu: Bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C). Để xa bộ phận làm lạnh. Không để đông lạnh. Đậy nắp bút tiêm để tránh ánh sáng. Sau khi sử dụng lần đầu hoặc mang theo dự phòng: Sản phẩm có thể được bảo quản tối đa 4 tuần. Không bảo quản trên 30°C. Có thể bảo quản trong tủ lạnh (2°C - 8°C). Đậy nắp bút tiêm để tránh ánh sáng. **Để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em. Không dùng Ryzodeg® FlexTouch® 100 đơn vị/ml quá hạn sử dụng đã in trên bao bì. Tinh chất và dung lượng của bao bì đóng gói:** Một thuốc (thủy tinh loại 1) chứa 3 ml dung dịch với một piston (halobutyl) và một nút chặn (halobutyl/polyisoprene) chứa trong một bút tiêm bơm sẵn thuốc đã liều dùng rời bỏ Jamb bằng polypropylene. Quy cách đóng gói: Hộp 5 bút tiêm bơm sẵn thuốc. S Novo Nordisk A/S. Novo Alle. DK-2880 Bagsvaerd. Đan Mạch

VPDD Novo Nordisk Pharma Operations A/S
Tầng 19, Phòng 1908, tòa nhà SunWah
115 Nguyễn Huệ, Quận 1, Thành phố Hồ Chí Minh
ĐT: +84 8 3915 3636
Fax: +84 8 3915 3636



Công ty phân phối:
Công ty TNHH MTV Vimedimex Bình Dương
18L 1-2 VSIP, Đường số 3
KCN Việt Nam - Singapore 2,
Thủ Dầu Một, Bình Dương

Thông tin chi tiết, xin liên hệ:

Lầu 2, Tòa nhà E-Town 2
364 Cộng Hòa, Q. Tân Bình, TP.HCM
ĐT: +84 3812 5848
Fax: +84 3812 5842



Handwritten signature

Rx Thuốc bán theo đơn

Ryzodeg®

FlexTouch®

100 U/ml

Dung dịch tiêm chứa trong bút tiêm bơm sẵn thuốc.

Thành phần định tính và định lượng

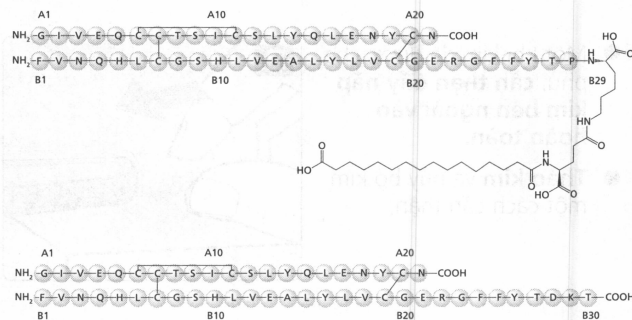
1 ml dung dịch chứa 100 đơn vị insulin hỗn hợp gồm có insulin degludec và insulin aspart* theo tỷ lệ 70/30 (tương đương với 2,56 mg insulin degludec và 1,05 mg insulin aspart).

1 bút tiêm bơm sẵn thuốc chứa 300 đơn vị insulin degludec/insulin aspart trong 3 ml dung dịch (7,68mg insulin degludec và 3,15mg insulin aspart).

* Được sản xuất trong tế bào *Saccharomyces cerevisiae* bằng kỹ thuật DNA tái tổ hợp.

Công thức phân tử:

Insulin degludec: Số CAS: 844439-96-9



Insulin aspart, Số CAS: 116094-23-6

Dạng bào chế

Dung dịch tiêm (FlexTouch®).

Dung dịch trong suốt, không màu, trung tính.

Chỉ định điều trị

Điều trị bệnh đái tháo đường ở người lớn, thiếu niên và trẻ em từ 2 tuổi trở lên.

Liều lượng và cách dùng

Đường dùng: Ryzodeg® chỉ tiêm dưới da.

Liều lượng

Ryzodeg® là một sản phẩm insulin hòa tan bao gồm insulin degludec (nền) tác dụng kéo dài và insulin aspart tác dụng nhanh liên quan đến bữa ăn.

Ryzodeg® có thể được dùng một lần hoặc hai lần mỗi ngày với các bữa ăn chính. Khi cần thiết, bệnh nhân có thể thay đổi thời gian sử dụng miễn là Ryzodeg® được dùng với bữa ăn nhất khi dùng 1 lần/ngày.

Hiệu lực của các insulin analogues, bao gồm cả Ryzodeg®, được thể hiện bằng đơn vị (U). Một (1) đơn vị (U) Ryzodeg® tương đương với 1 đơn vị quốc tế (IU) insulin người, 1 đơn vị insulin glargine, 1 đơn vị insulin detemir hoặc 1 đơn vị insulin aspart hai pha.

Ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, Ryzodeg® có thể được dùng đơn độc, phối hợp với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống khác và phối hợp với insulin bolus (xem **Các đặc tính dược lực học**).

Trong bệnh đái tháo đường típ 1, Ryzodeg® được phối hợp với insulin tác dụng ngắn/ insulin tác dụng nhanh ở các bữa ăn còn lại.

Ryzodeg® được dùng tùy theo nhu cầu của từng bệnh nhân. Việc điều chỉnh liều được khuyến cáo chủ yếu dựa trên các số đo glucose huyết tương lúc đói.

Cũng như với tất cả các sản phẩm insulin, việc điều chỉnh liều có thể cần thiết nếu bệnh nhân tăng hoạt động thể lực, thay đổi chế độ ăn thông thường hoặc đang có bệnh kèm theo.

Linh hoạt về thời gian dùng thuốc

Ryzodeg® cho phép linh hoạt về thời gian sử dụng insulin miễn là thuốc được dùng với các bữa ăn chính.

Nếu quên một liều Ryzodeg®, bệnh nhân có thể dùng liều đã quên với bữa ăn chính tiếp theo của ngày đó và sau đó tiếp tục lịch trình dùng thuốc thông thường. Bệnh nhân không được dùng một liều thêm để bù cho liều đã quên.

Khởi đầu

Bệnh nhân đái tháo đường típ 2

Tổng liều khởi đầu hàng ngày được khuyến cáo là 10 đơn vị theo các bữa ăn, sau đó điều chỉnh liều theo từng bệnh nhân.

Bệnh nhân đái tháo đường típ 1

Liều khởi đầu được khuyến cáo của Ryzodeg® là 60-70% của tổng nhu cầu insulin hàng ngày.

Ryzodeg® được sử dụng 1 lần/ngày theo thời gian của bữa ăn phối hợp với insulin tác dụng ngắn/insulin tác dụng nhanh vào các bữa ăn còn lại, sau đó điều chỉnh liều theo từng bệnh nhân.

Chuyển sang từ những insulin khác

Khuyến cáo theo dõi chặt chẽ glucose trong thời gian chuyển đổi và trong những tuần sau đó. Có thể cần phải điều chỉnh liều dùng và thời gian dùng các sản phẩm insulin tác dụng nhanh hoặc tác dụng ngắn đồng thời hoặc thuốc điều trị đái tháo đường khác sử dụng đồng thời.

Những bệnh nhân có sự kiểm soát glucose huyết được cải thiện rõ (ví dụ do liều pháp insulin tăng cường), có thể có thay đổi về những triệu chứng cảnh báo thường gặp của hạ đường huyết và phải được bác sĩ thông báo trước. Những triệu chứng cảnh báo thường thấy có thể mất đi ở những bệnh nhân bị đái tháo đường đã lâu.

Các bệnh đi kèm, đặc biệt tình trạng nhiễm trùng và sốt, thường làm tăng nhu cầu insulin của bệnh nhân. Các bệnh đi kèm ở thận, gan hoặc bệnh ảnh hưởng đến tuyến thượng thận, tuyến yên hoặc tuyến giáp có thể đòi hỏi thay đổi liều insulin.

Cũng như với các sản phẩm insulin (nền) tác dụng kéo dài khác hoặc các sản phẩm insulin có thành phần nền, tác dụng kéo dài của Ryzodeg® có thể làm chậm sự phục hồi sau hạ đường huyết.

Tăng đường huyết

Việc sử dụng insulin tác dụng nhanh được khuyến cáo trong các tình trạng tăng đường huyết nặng.

Việc điều trị không đủ liều và/hoặc không liên tục ở bệnh nhân cần dùng insulin có thể dẫn đến tăng đường huyết và có khả năng gây nhiễm toan ceton do đái tháo đường. Hơn nữa, các bệnh lý đi kèm, đặc biệt là nhiễm trùng, có thể dẫn đến tăng đường huyết và do đó làm tăng nhu cầu insulin.

Thông thường, các triệu chứng đầu tiên của tăng đường huyết xuất hiện từ từ, kéo dài trong vài giờ hoặc vài ngày. Những triệu chứng này bao gồm khát, tiểu nhiều lần, buồn nôn, nôn, buồn ngủ, da khô đỏ, khô miệng, mất sự ngon miệng và hơi thở có mùi aceton. Trong đái tháo đường típ 1, các trường hợp tăng đường huyết không được điều trị cuối cùng sẽ dẫn đến nhiễm toan ceton do đái tháo đường, có khả năng gây tử vong.

Chuyển sang từ những sản phẩm insulin khác

Khi chuyển bệnh nhân sang sử dụng loại insulin khác, nhãn hiệu insulin khác hoặc nhà sản xuất khác phải thực hiện dưới sự giám sát y tế chặt chẽ và có thể dẫn đến sự cần thiết thay đổi liều dùng.

Kết hợp thiazolidinedione và các thuốc insulin

Đã có báo cáo về các trường hợp suy tim khi dùng thiazolidinedione kết hợp với insulin, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tiến triển suy tim. Cần phải nhớ điều này nếu xem xét điều trị kết hợp thiazolidinedione với Ryzodeg®. Nếu sử dụng kết hợp, phải theo dõi bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng của suy tim, tăng cân và phù. Nên ngừng sử dụng thiazolidinedione nếu xảy ra bất kỳ triệu chứng xấu nào về nguy cơ tim mạch.

Rối loạn mắt

Liệu pháp insulin tăng cường với sự cải thiện đột ngột về kiểm soát đường huyết có thể liên quan với bệnh võng mạc do đái tháo đường xấu đi tạm thời, trong khi việc cải thiện kiểm soát đường huyết dài hạn làm giảm nguy cơ tiến triển của bệnh võng mạc do đái tháo đường.

Tránh nhầm lẫn do vô ý

Bệnh nhân phải được hướng dẫn luôn kiểm tra nhãn insulin trước mỗi lần tiêm để tránh nhầm lẫn giữa Ryzodeg® và các sản phẩm insulin khác do vô ý.

Bệnh nhân phải kiểm tra lại bằng mắt thường về số đơn vị đã xoay trên buồng đếm liều của bút tiêm. Vì vậy, yêu cầu đối với bệnh nhân tự tiêm là họ có thể đọc được buồng đếm liều trên bút tiêm. Những bệnh nhân bị mù hoặc có thị lực kém phải được hướng dẫn để luôn nhận được sự giúp đỡ/hỗ trợ từ một người khác có thị lực tốt và được huấn luyện sử dụng dụng cụ tiêm insulin. Để tránh sai sót về liều và khả năng quá liều, bệnh nhân và nhân viên y tế không bao giờ nên dùng bơm tiêm lấy thuốc từ ống tiêm trong bút tiêm.

Trong biến cố tác kim, bệnh nhân phải tuân theo hướng dẫn được mô tả trong tờ hướng dẫn sử dụng đi kèm (xem **Thận trọng đặc biệt khi bỏ và xử lý khác**).

Kháng thể kháng insulin

Sử dụng insulin có thể gây ra sự hình thành kháng thể kháng insulin. Trong những trường hợp hiếm gặp, sự hiện diện của kháng thể kháng insulin có thể đòi hỏi phải điều chỉnh liều insulin để điều chỉnh xu hướng tăng đường huyết hoặc hạ đường huyết.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Một số thuốc được biết là có tương tác với sự chuyển hóa glucose.

Những chất sau đây có thể làm giảm nhu cầu insulin

Các thuốc chống đái tháo đường dạng uống, chất đồng vận thụ thể GLP-1, chất ức chế monoamine oxidase (MAOI), thuốc chẹn beta, chất ức chế enzyme chuyển angiotensin (ACE), salicylate, các steroid đồng hóa và sulfonamide.

Những chất sau đây có thể làm tăng nhu cầu insulin

Thuốc tránh thai dạng uống, thiazide, glucocorticoid, hormone tuyến giáp, chất giống giao cảm, hormone tăng trưởng và danazol.

Thuốc chẹn beta có thể che lấp các triệu chứng hạ đường huyết.

Octreotide/lanreotide có thể làm tăng hoặc làm giảm nhu cầu insulin.

Rượu có thể làm tăng hoặc làm giảm tác dụng hạ đường huyết của insulin.

Khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Không có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng Ryzodeg® ở phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã không phát hiện bất kỳ sự khác nhau nào giữa insulin degludec và insulin người về độc tính đối với phôi và tính gây quái thai.

Nói chung, tăng cường kiểm soát glucose huyết và theo dõi phụ nữ mang thai bị đái tháo đường được khuyến cáo trong suốt quá trình mang thai và khi dự định có thai. Nhu cầu về insulin thường giảm trong ba tháng đầu thai kỳ và sau đó tăng lên trong ba tháng giữa và ba tháng cuối thai kỳ. Sau khi sinh, nhu cầu insulin thường nhanh chóng trở lại các trị số như trước khi có thai.

Bệnh nhân đái tháo đường tip 2

Những bệnh nhân chuyển sang từ insulin (nền) tác dụng kéo dài hoặc insulin pha trộn sẵn (2 pha) dùng 1 lần/ngày có thể được chuyển đổi sang Ryzodeg® 1 lần/ngày chuyển đổi 1 : 1 đơn vị với tổng liều insulin như tổng liều insulin hàng ngày trước đây của bệnh nhân.

Những bệnh nhân chuyển sang từ insulin (nền) tác dụng kéo dài hoặc insulin pha trộn sẵn (2 pha) dùng hơn 1 lần/ngày có thể được chuyển đổi sang Ryzodeg® 2 lần/ngày với cùng tổng liều insulin như tổng liều insulin hàng ngày trước đây của bệnh nhân.

Những bệnh nhân chuyển sang từ insulin (nền) tác dụng kéo dài/insulin tác dụng nhanh chuyển sang Ryzodeg® sẽ cần chuyển đổi liều dùng dựa trên nhu cầu của từng bệnh nhân. Nói chung, bệnh nhân được bắt đầu liều theo số đơn vị của insulin (nền) tác dụng kéo dài.

Bệnh nhân đái tháo đường tip 1

Liều Ryzodeg® được khuyến cáo là 60-70% của tổng nhu cầu insulin hàng ngày phối hợp với insulin tác dụng ngắn/insulin tác dụng nhanh ở các bữa ăn còn lại, sau đó điều chỉnh liều theo từng bệnh nhân.

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi): Ryzodeg® có thể được sử dụng ở bệnh nhân cao tuổi. Cần tăng cường theo dõi glucose và điều chỉnh liều insulin theo từng bệnh nhân (xem *Các đặc tính dược động học*).

Suy thận và suy gan: Ryzodeg® có thể được sử dụng ở bệnh nhân suy thận và bệnh nhân suy gan. Cần tăng cường theo dõi glucose và điều chỉnh liều insulin theo từng bệnh nhân (xem *Các đặc tính dược động học*).

Nhóm bệnh nhân trẻ em: Ryzodeg® có thể được sử dụng ở thiếu niên và trẻ em từ 2 tuổi trở lên (xem *Các đặc tính dược lực học*). Khi thay đổi từ chế độ insulin khác sang Ryzodeg®, cần xem xét việc giảm tổng liều insulin trên từng bệnh nhân để giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết (xem *Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng*). Ryzodeg® nên được sử dụng thận trọng đặc biệt ở trẻ em từ 2 đến 5 tuổi bởi vì dữ liệu lâm sàng chỉ ra rằng có nguy cơ hạ đường huyết cao ở trẻ em ở nhóm tuổi này (xem *Cảnh báo và thận trọng khi sử dụng*, *Tác dụng không mong muốn* và *Các đặc tính dược lực học*).

Cách dùng

Ryzodeg® chỉ dùng tiêm dưới da.

Ryzodeg® không được tiêm tĩnh mạch vì có thể dẫn đến hạ đường huyết nặng.

Ryzodeg® không được tiêm bắp vì có thể làm thay đổi sự hấp thu.

Ryzodeg® không được sử dụng trong bơm truyền insulin. Ryzodeg® không được rút ra từ ống của bút tiêm cho vào bơm tiêm. (xem *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng*)

Ryzodeg® được dùng tiêm dưới da vào vùng thành bụng, phần trên cánh tay hoặc đùi. Nên luôn thay đổi vị trí tiêm trong cùng một vùng tiêm để giảm nguy cơ loạn dưỡng mỡ. Bệnh nhân nên được hướng dẫn luôn sử dụng kim tiêm mới. Việc sử dụng lại kim tiêm làm gia tăng nguy cơ tắc kim, có thể gây ra không đủ liều hoặc quá liều. Trong biến cố tắc kim, bệnh nhân phải tuân theo hướng dẫn được mô tả trong tờ hướng dẫn sử dụng đi kèm (xem *Thận trọng đặc biệt khi bỏ và xử lý khác*)

Ryzodeg® được đóng trong một bút tiêm bơm sẵn thuốc (FlexTouch®) được thiết kế để sử dụng với kim tiêm NovoFine® hoặc NovoTwist®. Bút tiêm bơm sẵn thuốc cung cấp 1-80 đơn vị, với các nấc mỗi nấc 1 đơn vị.

Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Hạ đường huyết

Bỏ một bữa ăn hay luyện tập thể lực gắng sức, không có kế hoạch có thể dẫn đến hạ đường huyết.

Hạ đường huyết có thể xảy ra nếu liều insulin quá cao so với nhu cầu insulin.

Ở trẻ em, cần chú ý hơn khi chọn liều insulin để phù hợp với thức ăn đưa vào và các hoạt động thể chất nhằm giảm thiểu nguy cơ hạ đường huyết. Ryzodeg® có thể liên quan tới số trường hợp hạ đường huyết nghiêm trọng cao hơn so với chế độ insulin nền nhanh ở trẻ em, đặc biệt ở trẻ từ 2 đến 5 tuổi (xem *Các đặc tính dược lực học*). Đối với nhóm tuổi này, nên cân nhắc sử dụng Ryzodeg® trên từng cá nhân.

Cho con bú

Chưa có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng Ryzodeg® trong khi cho con bú. Ở chuột cống, insulin degludec được bài tiết vào sữa chuột, nồng độ trong sữa thấp hơn trong huyết tương.

Chưa rõ có phải insulin degludec/insulin aspart được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Không có tác dụng nào về chuyển hóa được dự đoán ở trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ được nuôi bằng sữa mẹ.

Khả năng sinh sản

Các nghiên cứu về sinh sản trên động vật với insulin degludec không cho thấy bất kỳ tác dụng bất lợi nào trên khả năng sinh sản.

Tác động trên khả năng lái xe và sử dụng máy móc

Khả năng tập trung và phản ứng của bệnh nhân có thể bị suy giảm do hậu quả của hạ đường huyết. Điều này có thể gây ra nguy hiểm trong những bệnh nhân khó nhận biết hay không nhận biết được những dấu hiệu cảnh báo của hạ đường huyết hoặc ở những người thường có các cơn hạ đường huyết. Cần cân nhắc tính thích hợp của việc lái xe trong những trường hợp này.

Bệnh nhân phải được thông báo để có biện pháp phòng ngừa tránh tình trạng hạ đường huyết trong khi lái xe. Điều này đặc biệt quan trọng ở những bệnh nhân khó nhận biết hay không nhận biết được những dấu hiệu cảnh báo của hạ đường huyết hoặc ở những người thường có các cơn hạ đường huyết. Cần cân nhắc tính thích hợp của việc lái xe trong những trường hợp này.

Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt về dữ liệu an toàn

Phản ứng phụ đã được báo cáo thường gặp nhất trong quá trình điều trị là hạ đường huyết (xem *Mô tả các phản ứng phụ chọn lọc* dưới đây).

Bảng danh mục các phản ứng phụ

Các phản ứng phụ được liệt kê dưới đây dựa trên dữ liệu lâm sàng và được phân loại theo nhóm hệ cơ quan của MedDRA. Các nhóm tần suất được xác định theo quy ước sau: Rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10); ít gặp (≥ 1/1.000 đến < 1/100); hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến < 1/1.000); rất hiếm gặp (< 1/10.000) và tần suất không rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

Nhóm hệ cơ quan	Tần suất
Rối loạn hệ miễn dịch	Hiếm gặp – Quá mẫn
	Hiếm gặp – Nổi mề đay
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất thường gặp – Hạ đường huyết
Rối loạn da và mô dưới da	Không rõ – Loạn dưỡng mỡ
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ tiêm	Thường gặp – Phản ứng tại chỗ tiêm
	Ít gặp – Phù ngoại biên

Mô tả các phản ứng phụ chọn lọc

Rối loạn hệ miễn dịch

Phản ứng dị ứng có thể xảy ra khi dùng các chế phẩm insulin. Phản ứng dị ứng dạng tức thì với chính bản thân insulin hoặc với các tá dược có khả năng đe dọa tính mạng.

Với Ryzodeg®, đã có báo cáo hiếm gặp về quá mẫn (biểu hiện bằng sưng lưỡi và môi, tiêu chảy, buồn nôn, mệt mỏi và ngứa) và nổi mề đay.

Hạ đường huyết

Hạ đường huyết có thể xảy ra nếu liều insulin quá cao so với nhu cầu insulin. Hạ đường huyết nặng có thể dẫn đến bất tỉnh và/hoặc co giật và có thể gây ra suy chức năng não tạm thời hay vĩnh viễn hoặc thậm chí tử vong. Các triệu chứng của hạ đường huyết thường xuất hiện đột ngột, có thể bao gồm đổ mồ hôi lạnh, da xanh tái và lạnh, mệt mỏi, bồn chồn hoặc run, lo âu, mệt hoặc yếu bất thường, lú lẫn, khó tập trung, buồn ngủ, đói dữ dội, thay đổi thị lực, nhức đầu, buồn nôn và đánh trống ngực.

Loạn dưỡng mỡ

Loạn dưỡng mỡ (bao gồm phì đại mô mỡ, teo mô mỡ) có thể xảy ra tại chỗ tiêm. Thay đổi liên tục vị trí tiêm trong một vùng tiêm nhất định có thể giúp làm giảm nguy cơ gặp các phản ứng này.

Phản ứng tại chỗ tiêm

Phản ứng tại chỗ tiêm (bao gồm khối tụ máu tại chỗ tiêm, đau, xuất huyết, ban đỏ, cục u nhỏ, sưng, da đổi màu, ngứa, cảm giác nóng và khối tại chỗ tiêm) xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng

Ryzodeg®. Những phản ứng này thường nhẹ, thoáng qua và thường mất đi khi tiếp tục điều trị.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Ryzodeg® đã được dùng cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi để nghiên cứu các đặc tính dược động học (xem *Các đặc tính dược động học*). Độ an toàn và hiệu quả được chứng minh trong thử nghiệm ở trẻ em từ 2 đến 18 tuổi. Tần suất, loại và độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi ở trẻ em không chỉ ra sự khác biệt so với kinh nghiệm ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường chung ngoại trừ việc hạ đường huyết nghiêm trọng xảy ra nhiều hơn so với chế độ insulin nền-nhanh ở nhóm trẻ em, đặc biệt ở trẻ từ 2 đến 5 tuổi. (xem *Liều lượng và cách dùng*, *Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng* và *Các đặc tính dược lực học*).

Các nhóm bệnh nhân đặc biệt khác

Dựa trên kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng, tần suất, loại và độ nặng của các phản ứng phụ đã quan sát được ở bệnh nhân cao tuổi và ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan không cho thấy bất kỳ sự khác biệt nào với kinh nghiệm rộng hơn ở nhóm dân số chung.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều

Không thể xác định rõ về sự quá liều đối với insulin. Tuy nhiên hạ đường huyết có thể phát triển qua các giai đoạn liên tiếp nếu dùng liều insulin nhiều hơn so với nhu cầu của bệnh nhân:

- Giai đoạn hạ đường huyết nhẹ, có thể điều trị bằng cách dùng glucose uống hay các sản phẩm có đường. Vì vậy, bệnh nhân đái tháo đường được khuyên luôn mang theo người những sản phẩm có đường.
- Giai đoạn hạ đường huyết nặng, khi bệnh nhân không thể tự xử trí, có thể được điều trị bằng glucagon (0,5 đến 1 mg) tiêm bắp hay tiêm dưới da do một người đã được hướng dẫn cách tiêm, hoặc dùng glucose tiêm truyền tĩnh mạch do một nhân viên y tế thực hiện. Phải dùng glucose đường tĩnh mạch nếu bệnh nhân không đáp ứng với glucagon trong vòng 10-15 phút. Khi bệnh nhân tỉnh lại cần cho dùng thức ăn có chứa carbohydrate để phòng ngừa tái phát.

Các đặc tính dược lý

Các đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc điều trị đái tháo đường. Insulin và insulin analogues dạng tiêm, tác dụng trung gian hoặc kéo dài kết hợp với tác dụng nhanh. Mã ATC: A10AD06

Cơ chế tác dụng

Insulin degludec và insulin aspart gắn kết chuyên biệt với thụ thể insulin người và hiệu quả về tác dụng dược lý tương tự như insulin người.

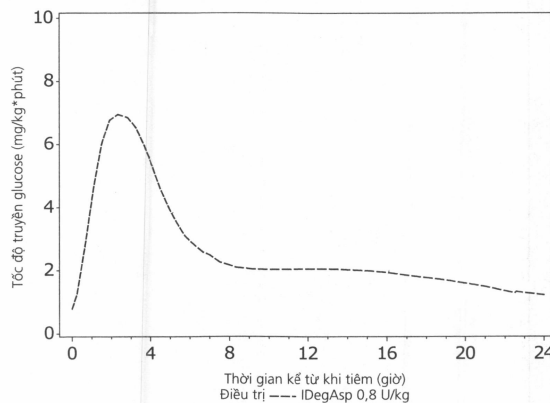
Hiệu quả làm giảm glucose huyết của insulin là do làm cho sự hấp thu glucose dễ dàng hơn sau khi insulin gắn kết vào các thụ thể trên tế bào cơ và tế bào mỡ, đồng thời ức chế sản xuất glucose từ gan.

Tác dụng dược lực học

Tác dụng dược lực học của Ryzodeg® được tách ra rõ rệt đối với 2 thành phần (Hình 1) và đường biểu diễn đạt được về tác dụng phản ánh các thành phần riêng là insulin aspart tác dụng nhanh và insulin degludec (nền) tác dụng kéo dài

Thành phần (nền) tác dụng kéo dài của Ryzodeg® (insulin degludec) tạo thành nhiều lực phân (hexamer) hòa tan khi tiêm dưới da, hiệu quả tạo một kho dự trữ từ đó insulin degludec được hấp thu liên tục và từ từ vào tuần hoàn, đưa đến tác dụng làm giảm glucose kéo dài, bằng phẳng và ổn định. Tác dụng này được duy trì trong công thức kết hợp với insulin aspart và không ảnh hưởng đến tác dụng nhanh của các đơn phân (monomers) insulin aspart.

Ryzodeg® có khởi phát tác dụng nhanh, xảy ra ngay sau khi tiêm đem đến sự cung cấp insulin theo thời gian bữa ăn trong khi thành phần nền có đường biểu diễn về tác dụng bằng phẳng và ổn định, đem đến sự cung cấp liên tục về nhu cầu insulin nền. Thời gian tác dụng của một liều đơn Ryzodeg® là hơn 24 giờ.



Hình 1: Dược lực học, liều đơn – Đường biểu diễn tốc độ truyền glucose trung bình – Các đối tượng bị bệnh đái tháo đường típ 1 – 0,8 U/kg Ryzodeg® - Thử nghiệm 3539

Tác dụng làm giảm glucose toàn bộ và tối đa của Ryzodeg® tăng tuyến tính với liều dùng tăng. Trạng thái ổn định sẽ xảy ra sau 2-3 ngày sử dụng liều thuốc.

Không có sự khác biệt về tác dụng dược lực học của Ryzodeg® giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân trẻ.

Hiệu quả và độ an toàn trên lâm sàng

5 nghiên cứu lâm sàng đã trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng, nhân mở, điều trị nhắm đến mục tiêu trong thời gian 26 tuần và 52 tuần đã được tiến hành với tổng số 1.360 đối tượng bị bệnh đái tháo đường (362 bệnh nhân đái tháo đường típ 1 và 998 bệnh nhân đái tháo đường típ 2) được cho sử dụng Ryzodeg®. Ryzodeg® được dùng 1 lần/ngày cộng với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống (OAD) được so sánh với insulin glargine (IGlar) (1 lần/ngày) cộng với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống trong 2 thử nghiệm ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 (Bảng 1). Ryzodeg® 2 lần/ngày cộng với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống được so sánh với insulin aspart 30 2 pha (BIAsp 30) 2 lần/ngày cộng với các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống trong 2 thử nghiệm ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 (Bảng 2). Ryzodeg® 1 lần/ngày cộng với insulin aspart (IAsp) cũng được so sánh với insulin detemir (IDet) dùng 1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày kết hợp IAsp ở bệnh nhân đái tháo đường típ 1 (Bảng 3).

Sự thay đổi HbA_{1c} không kém hơn so với mức ban đầu cho đến cuối cuộc thử nghiệm đã được xác định ở tất cả các nghiên cứu so với tất cả các thuốc so sánh, khi điều trị bệnh nhân nhắm đến mục tiêu.

Trong 2 thử nghiệm kết hợp điều trị bằng insulin và các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 chưa từng được điều trị bằng insulin (insulin khởi đầu) và bệnh nhân đái tháo đường típ 2 đang dùng insulin (insulin tăng cường), Ryzodeg® 1 lần/ngày đã cho thấy sự kiểm soát đường huyết tương tự (HbA_{1c}) so với IGlax (được sử dụng theo nhãn) (Bảng 1). Vì Ryzodeg® chứa insulin tác dụng nhanh liên quan đến bữa ăn (insulin aspart), sự kiểm soát đường huyết theo bữa ăn ở các bữa ăn có dùng thuốc được cải thiện so với chỉ dùng insulin nền; xem kết quả thử nghiệm ở Bảng 1. Một tỷ lệ hạ đường huyết về ban đêm thấp hơn (được định nghĩa là các cơn từ lúc nửa đêm đến 6 giờ sáng, được xác nhận bằng nồng độ glucose huyết tương < 3,1 mmol/l hoặc bệnh nhân cần có sự hỗ trợ của bên thứ ba) đã được quan sát thấy với Ryzodeg® so với IGlax (Bảng 1).

Ryzodeg® 2 lần/ngày đã cho thấy sự kiểm soát đường huyết tương tự (HbA_{1c}) so với BIAsp 30 2 lần/ngày ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Cho thấy sự cải thiện vượt trội hơn về nồng độ glucose huyết tương lúc đói so với bệnh nhân được điều trị bằng BIAsp 30. Ryzodeg® gây ra một tỷ lệ thấp hơn về hạ đường huyết tổng thể và hạ đường huyết về ban đêm (Bảng 2).

Ở những bệnh nhân đái tháo đường típ 1, điều trị bằng Ryzodeg® 1 lần/ngày cộng với IAsp đối với các bữa ăn còn lại đã cho thấy sự kiểm soát đường huyết tương tự (HbA_{1c} và glucose huyết tương lúc đói) với một tỷ lệ thấp hơn về hạ đường huyết ban đêm so với chế độ điều trị nền/bolus bằng IDet cộng với IAsp ở tất cả các bữa ăn (Bảng 3).

Không có sự phát triển các kháng thể kháng insulin có ý nghĩa lâm sàng sau khi điều trị dài hạn bằng Ryzodeg®.

Bảng 1 Kết quả từ 2 thử nghiệm trong 26 tuần ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 sử dụng Ryzodeg® 1 lần/ngày

	Ryzodeg® (1 lần/ngày) ¹ Chưa điều trị bằng insulin	IGlar (1 lần/ngày) ¹ Chưa điều trị bằng insulin	Ryzodeg® (1 lần/ngày) ² Đã điều trị bằng insulin	IGlar (1 lần/ngày) ² Đã điều trị bằng insulin
N	266	263	230	233
HbA_{1c} trung bình (%)				
Kết thúc thử nghiệm	7,2	7,2	7,3	7,4
Thay đổi trung bình	-1,65	-1,72	-0,98	-1,00
	Chênh lệch: 0,03 [-0,14; 0,20]		Chênh lệch: -0,03 [-0,20; 0,14]	
Glucose huyết tương lúc đói (FPG) (mmol/l)				
Kết thúc thử nghiệm	6,8	6,3	6,3	6,0
Thay đổi trung bình	-3,32	-4,02	-1,68	-1,88
	Chênh lệch: 0,51 [0,09; 0,93]		Chênh lệch: 0,33 [-0,11; 0,77]	
Mức tăng glucose huyết theo bữa ăn vào lúc 90 phút sau bữa ăn có dùng thuốc (Huyết tương) (mmol/l)				
Kết thúc thử nghiệm	1,9	3,4	1,2	2,6
Thay đổi trung bình	-1,5	-0,3	-1,5	-0,6

	Ryzodeg® (1 lần/ngày) ¹ Chưa điều trị bằng insulin	IGlar (1 lần/ngày) ¹ Chưa điều trị bằng insulin	Ryzodeg® (1 lần/ngày) ² Đã điều trị bằng insulin	IGlar (1 lần/ngày) ² Đã điều trị bằng insulin
N	266	263	230	233
Tỷ lệ hạ đường huyết (mỗi bệnh nhân/ năm)				
Nặng	0,01	0,01	0,00	0,04
Được ghi nhận ³	4,23	1,85	4,31	3,20
	Tỷ lệ: 2,17 [1,59; 2,94]		Tỷ lệ: 1,43 [1,07; 1,92]	
Về ban đêm, được ghi nhận ³	0,19	0,46	0,82	1,01
	Tỷ lệ: 0,29 [0,13; 0,65]		Tỷ lệ: 0,80 [0,49; 1,30]	

¹ Chế độ điều trị 1 lần/ngày + metformin

² Chế độ điều trị 1 lần/ngày + metformin ± pioglitazone ± ức chế DPP-4

³ Cơn hạ đường huyết được ghi nhận được định nghĩa là các cơn được xác định bằng nồng độ glucose huyết tương < 3,1 mmol/l hoặc bệnh nhân cần có sự hỗ trợ của bên thứ ba. Cơn hạ đường huyết về ban đêm được ghi nhận được định nghĩa là các cơn từ lúc nửa đêm đến 6 giờ sáng.

Bảng 2 Kết quả từ 2 thử nghiệm trong 26 tuần ở bệnh nhân đái tháo đường tipo 2 sử dụng Ryzodeg® 2 lần/ngày

	Ryzodeg® (2 lần/ngày) ¹ Đã điều trị bằng insulin	BIAsp 30 (2 lần/ngày) ¹ Đã điều trị bằng insulin	Ryzodeg® (2 lần/ngày) ² Đã điều trị bằng insulin	BIAsp 30 (2 lần/ngày) ² Đã điều trị bằng insulin
N	224	222	280	142
HbA_{1c} trung bình (%)				
Kết thúc thử nghiệm	7,1	7,1	7,1	7,0
Thay đổi trung bình	-1,28	-1,30	-1,38	-1,42
	Chênh lệch: -0,03 [-0,18; 0,13]		Chênh lệch: 0,05 [-0,10; 0,20]	
Glucose huyết tương lúc đói (FPG) (mmol/l)				
Kết thúc thử nghiệm	5,8	6,8	5,4	6,5
Thay đổi trung bình	-3,09	-1,76	-2,55	-1,47
	Chênh lệch: -1,14 [-1,53; -0,76]		Chênh lệch: -1,06 [-1,43; -0,70]	
Tỷ lệ hạ đường huyết (mỗi bệnh nhân/ năm)				
Nặng	0,09	0,25	0,05	0,03
Được ghi nhận ³	9,72	13,96	9,56	9,52
	Tỷ lệ: 0,68 [0,52; 0,89]		Tỷ lệ: 1,00 [0,76; 1,32]	
Về ban đêm, được ghi nhận ³	0,74	2,53	1,11	1,55
	Tỷ lệ: 0,27 [0,18; 0,41]		Tỷ lệ: 0,67 [0,43; 1,06]	

¹ Chế độ điều trị 2 lần/ngày ± metformin ± pioglitazone ± ức chế DPP-4

² Chế độ điều trị 2 lần/ngày ± metformin

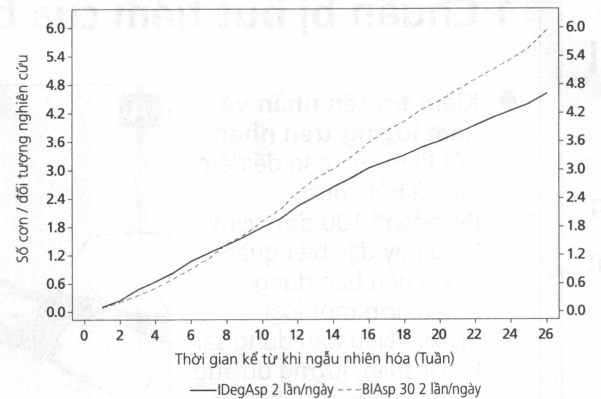
³ Cơn hạ đường huyết được ghi nhận được định nghĩa là các cơn được xác nhận bằng nồng độ glucose huyết tương < 3,1 mmol/l hoặc bệnh nhân cần có sự hỗ trợ của bên thứ ba. Cơn hạ đường huyết về ban đêm được ghi nhận được định nghĩa là các cơn từ lúc nửa đêm đến 6 giờ sáng.

Bảng 3 Kết quả của một thử nghiệm trong 26 tuần ở bệnh nhân đái tháo đường tipo 1 sử dụng Ryzodeg® 1 lần/ngày

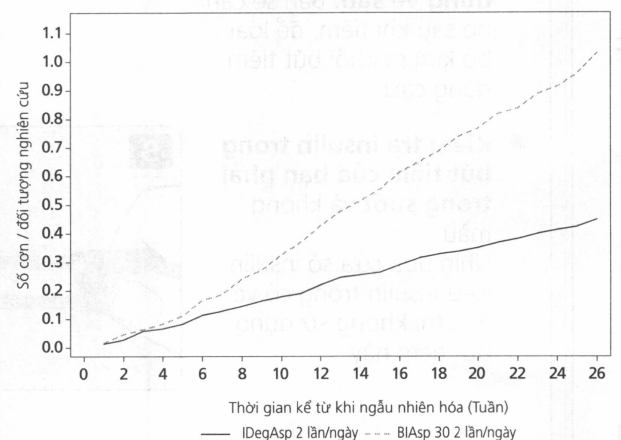
	Ryzodeg® (1 lần/ngày) ¹	IDet (1 lần/ngày/2 lần/ngày) ²
N	366	182
HbA_{1c} trung bình (%)		
Kết thúc thử nghiệm	7,6	7,6
Thay đổi trung bình	-0,73	-0,68
	Chênh lệch: -0,05 [-0,18; 0,08]	
Glucose huyết tương lúc đói (FPG) (mmol/l)		
Kết thúc thử nghiệm	8,7	8,6
Thay đổi trung bình	-1,61	-2,41
	Chênh lệch: 0,23 [-0,46; 0,91]	
Tỷ lệ hạ đường huyết (mỗi bệnh nhân/ năm)		
Nặng	0,33	0,42
Được ghi nhận ³	39,2	44,3
	Tỷ lệ: 0,91 [0,76; 1,09]	
Về ban đêm, được ghi nhận ³	3,71	5,72
	Tỷ lệ: 0,63 [0,49; 0,81]	

¹ Chế độ điều trị 1 lần/ngày + insulin aspart để cung cấp cho nhu cầu insulin theo thời gian bữa ăn

² Chế độ điều trị 1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày + insulin aspart để cung cấp cho nhu cầu insulin theo bữa ăn



Hình 2 Các cơn hạ đường huyết được ghi nhận với Ryzodeg® (2 lần/ngày) so với BIAsp 30 (2 lần/ngày), hàm tích lũy trung bình qua thử nghiệm 26 tuần, không làm mù, nhằm đến mục tiêu trên bệnh nhân đái tháo đường tipo 2



Hình 3 Các cơn hạ đường huyết về ban đêm được ghi nhận với Ryzodeg® (2 lần/ngày) so với BIAsp 30 (2 lần/ngày), hàm tích lũy trung bình qua thử nghiệm 26 tuần, không làm mù, nhằm đến mục tiêu trên bệnh nhân đái tháo đường tipo 2

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Hiệu quả và độ an toàn của Ryzodeg® được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát ở trẻ em và thiếu niên bị đái tháo đường tipo 1 trong 16 tuần (n=362). Bệnh nhân dùng Ryzodeg® gồm có 40 trẻ em từ 2 đến 5 tuổi, 61 trẻ em từ 6 đến 11 tuổi và 80 thiếu niên từ 12 đến 17 tuổi. Ryzodeg® dùng 1 lần mỗi ngày với bữa ăn chính cộng thêm insulin aspart cho các bữa ăn còn lại chỉ ra rằng việc giảm HbA_{1c} tương tự ở tuần 16 và không có sự khác biệt giữa FPG và SMPG so với nhóm dùng insulin detemir 1 hoặc 2 lần mỗi ngày và cộng thêm insulin aspart vào bữa ăn. Tại tuần 16, liều insulin trung bình hàng ngày của Ryzodeg® và insulin detemir lần lượt là 0,88 so với 1,01 đơn vị/ kg. Về tỷ lệ hạ đường huyết đã được xác nhận (biến cố trên mỗi bệnh nhân hàng năm được phát hiện ra) (theo định nghĩa của ISPAD 2009: 46,23 so với 49,55) và hạ đường huyết ban đêm đã được xác nhận (5,77 so với 5,40) tương đương giữa Ryzodeg® và insulin detemir, trong khi đó tỷ lệ hạ đường huyết nghiêm trọng (0,26 so với 0,07) cao hơn khi sử dụng Ryzodeg® mặc dù sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Rất ít ca hạ đường huyết nghiêm trọng được báo cáo ở mỗi nhóm; tỷ lệ hạ đường huyết nghiêm trọng được quan sát khi dùng Ryzodeg® cao hơn ở trẻ em từ 2 đến 5 tuổi so với nhóm tuổi từ 6 đến 11 tuổi hoặc 12 đến 17 tuổi (lần lượt là 0,42 so với 0,21 và 0,21). Đánh giá hiệu quả và độ an toàn ở thiếu niên bị đái tháo đường tipo 2 được tiến hành bằng cách sử dụng dữ liệu từ bệnh nhân thiếu niên và người trưởng thành bị đái tháo đường tipo 1 và bệnh nhân người trưởng thành bị đái tháo đường tipo 2. Việc đánh giá này hỗ trợ việc sử dụng Ryzodeg® ở bệnh nhân thiếu niên bị đái tháo đường tipo 2.

Các đặc tính dược động học

Chỉ tiêu Cơn hạ đường huyết được định nghĩa là các cơn được xác nhận bằng nồng độ glucose huyết tương < 3,1 mmol/l hoặc bệnh nhân cần có sự hỗ trợ của bên thứ ba. Cơn hạ đường huyết về ban đêm đã được xác nhận được định nghĩa là các cơn từ lúc nửa đêm đến 6 giờ sáng.

Bảng 4 Kết quả của 1 thử nghiệm trong 26 tuần ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 sử dụng Ryzodeg® 1 lần/ngày

	Ryzodeg® (1 lần/ngày) ¹	IGlar (1 lần/ngày) ²
N	147	149
HbA_{1c} trung bình (%)		
Cuối cuộc thử nghiệm	7,0	7,3
Thay đổi trung bình	-1,35	-1,22
	Chênh lệch: -0,28 [-0,46; 0,10]	
Glucose huyết tương lúc đói (FPG) (mmol/l)		
Cuối cuộc thử nghiệm	5,7	5,6
Thay đổi trung bình	-3,25	-3,52
	Chênh lệch: 0,15 [-0,29; 0,60]	
Tỷ lệ hạ đường huyết (mỗi bệnh nhân/ năm)		
Nặng	0,00	0,00
Được ghi nhận ³	1,9	2,7
	Tỷ lệ: 0,73 [0,50; 1,08]	
Về ban đêm, được ghi nhận ³	0,4	0,5
	Tỷ lệ: 0,75 [0,34; 1,64]	

¹ Chế độ điều trị 1 lần/ngày, dưới dạng đơn trị liệu hoặc phối hợp không nhiều hơn 2 loại thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống (loại trừ SU, thuốc ức chế DPP-4 và glinide).

² Chế độ điều trị 1 lần/ngày, dưới dạng đơn trị liệu hoặc phối hợp không nhiều hơn 2 loại thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống (loại trừ SU, thuốc ức chế DPP-4 và glinide).

³ Cơn hạ đường huyết được ghi nhận được định nghĩa là các cơn được xác nhận bằng nồng độ glucose huyết tương < 3,1 mmol/l hoặc bệnh nhân cần có sự hỗ trợ của bên thứ ba. Cơn hạ đường huyết về ban đêm đã được xác nhận được định nghĩa là các cơn từ lúc nửa đêm đến 6 giờ sáng.

Ngoài 5 nghiên cứu lâm sàng định điều trị được thực hiện trong chương trình phát triển lâm sàng toàn cầu, Ryzodeg® cũng đã được khảo sát trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng, nhãn mở, điều trị nhằm đến mục tiêu trong 26 tuần ở các bệnh nhân người Nhật đái tháo đường típ 2 chưa từng điều trị bằng insulin, đã sử dụng đơn trị liệu hoặc trị liệu phối hợp bằng các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống (OAD).

Trong nghiên cứu này, liều Ryzodeg® 1 lần/ngày với bữa ăn lớn nhất trong ngày đem lại sự kiểm soát đường huyết lâu dài (HbA_{1c}) trội hơn và glucose huyết tương lúc đói tương tự so với IGlax (Bảng 4). Một tỷ lệ bệnh nhân cao hơn đã đạt được HbA_{1c} < 7% có và không có hạ đường huyết khi dùng Ryzodeg® so với IGlax và mức tăng glucose huyết tương theo bữa ăn vào bữa ăn tối thấp hơn với Ryzodeg®. Những kết quả này đã đạt được với một tỷ lệ thấp hơn về hạ đường huyết tổng thể và hạ đường huyết về ban đêm với Ryzodeg® so với IGlax và với các liều insulin tương đương vào cuối cuộc thử nghiệm.

Trong một phân tích tổng hợp sau đó qua 2 thử nghiệm 26 tuần, không làm mù, nhằm đến mục tiêu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, Ryzodeg® 2 lần/ngày trội hơn về số lượng thấp hơn của các cơn hạ đường huyết đã được xác nhận về tổng thể (Hình 2) và cơn hạ đường huyết về ban đêm đã được xác nhận (Hình 3) so với BIAsp 30. Các kết quả chứng minh rằng nồng độ glucose huyết tương lúc đói thấp hơn với Ryzodeg® đã đạt được với nguy cơ hạ đường huyết thấp hơn ở cả hai giai đoạn thử nghiệm về tổng thể và trong giai đoạn duy trì từ tuần 16 (Bảng 5).

Bảng 5 Kết quả của phân tích tổng hợp về các cơn hạ đường huyết đã được xác nhận với liều Ryzodeg® 2 lần/ngày trong giai đoạn hoàn thành thử nghiệm và trong giai đoạn duy trì từ tuần 16

Phân tích	Tỷ số tỷ lệ ước tính [Khoảng tin cậy (CI) 95%] Giai đoạn hoàn thành thử nghiệm	Tỷ số tỷ lệ ước tính [Khoảng tin cậy (CI) 95%] Giai đoạn duy trì (từ Tuần 16)
Cơn hạ đường huyết được ghi nhận về tổng thể Ryzodeg® (2 lần/ngày)/ BIAsp 30 (2 lần/ngày)	0,81 [0,67; 0,98]	0,69 [0,55; 0,87]
Cơn hạ đường huyết về ban đêm được ghi nhận Ryzodeg® (2 lần/ngày)/ BIAsp 30 (2 lần/ngày)	0,43 [0,31; 0,59]	0,38 [0,25; 0,58]

Hấp thu

Sau khi tiêm dưới da, các đa lực phân (hexamer) của insulin degludec hòa tan và ổn định được hình thành, tạo ra một kho chứa insulin ở mô dưới da, trong khi đó không cản trở vào sự phóng thích nhanh các đơn phân (monomer) của insulin aspart vào tuần hoàn. Các đơn phân (monomer) insulin degludec tách ra dần dần từ các đa lực phân (hexamer) này, do đó dẫn đến phân ly insulin degludec chậm và liên tục vào tuần hoàn. Nồng độ thành phần insulin nền trong huyết thanh ở trạng thái ổn định (insulin degludec) đạt được sau 2-3 ngày tiêm Ryzodeg®.

Đặc tính hấp thu nhanh của insulin aspart đã được xác định rõ được duy trì bởi Ryzodeg®. Đường biểu diễn được động học của insulin aspart xuất hiện 14 phút sau khi tiêm với nồng độ đỉnh đạt được sau 72 phút.

Phân bố

Ái lực của insulin degludec với albumin huyết thanh tương ứng với sự gắn kết protein huyết tương > 99% trong huyết tương người. Insulin aspart có sự gắn kết với protein huyết tương thấp (< 10%), tương tự như đã ghi nhận được với insulin người thông thường.

Biến đổi sinh học

Sự thoái biến của insulin degludec và insulin aspart tương tự như với insulin người; tất cả các chất chuyển hóa được tạo thành đều không có hoạt tính.

Thải trừ

Thời gian bán thải sau khi tiêm Ryzodeg® dưới da được xác định bởi tốc độ hấp thu từ mô dưới da. Thời gian bán thải

RYZO
FlexTouc

Ryzodeg®, FlexTouch®, NovoFine® và NovoTwist® là các nhãn hiệu của Novo Nordisk A/S, Đan Mạch.

© 2019
Novo Nordisk A/S



8-9564-33-001-5



của thành phần insulin nền (insulin degludec) ở trạng thái ổn định là 25 giờ không phụ thuộc liều dùng.

Sự tuyến tính

Mức tiếp xúc toàn bộ với Ryzodeg® tăng tỷ lệ với sự tăng liều của thành phần insulin nền (insulin degludec) và thành phần insulin liên quan đến bữa ăn (insulin aspart) ở bệnh nhân đái tháo đường típ 1 và típ 2.

Giới tính

Không có sự khác biệt về giới tính đối với các đặc tính dược động học của Ryzodeg®.

Người cao tuổi, chủng tộc, suy thận và suy gan

Không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về dược động học của Ryzodeg® giữa bệnh nhân cao tuổi và bệnh nhân người lớn trẻ tuổi, giữa các chủng tộc hoặc giữa bệnh nhân khỏe mạnh và bệnh nhân suy thận hoặc suy gan.

Nhóm bệnh nhân trẻ em

Các đặc tính dược động học của Ryzodeg® ở bệnh nhân đái tháo đường típ 1 đã được nghiên cứu ở trẻ em (6-11 tuổi) và thiếu niên (12-18 tuổi) và so sánh với người lớn sau khi tiêm 1 liều đơn.

Các đặc tính dược động học ổn định của insulin degludec là thành phần của Ryzodeg® đã được nghiên cứu bằng cách sử dụng phân tích dược động học ở trẻ em từ 1 tuổi trở lên. Tổng liều thăm dò và nồng độ đỉnh của insulin aspart cao hơn ở trẻ em so với người lớn và tương tự đối với thiếu niên và người lớn.

Các đặc tính dược động học của insulin degludec ở trẻ em (1-11 tuổi) và thiếu niên (12-18 tuổi) ở giai đoạn ổn định thì tương đương với các đặc tính dược động học quan sát được ở người lớn bị đái tháo đường típ 1. Tuy nhiên, tổng liều thăm dò với insulin degludec sau khi dùng một liều đơn cao hơn ở trẻ em và thiếu niên so với ở người lớn bị đái tháo đường típ 1.

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các dữ liệu phi lâm sàng cho thấy không có những mối lo ngại về an toàn đối với người dựa trên các nghiên cứu về dược lý an toàn, độc tính liều nhắc lại, khả năng gây ung thư hoặc độc tính đối với sinh sản.

Tỷ lệ giữa khả năng gây phân bào và khả năng chuyển hóa đối với insulin degludec tương đương với insulin người.

Các đặc tính của thuốc

Danh mục tá dược

Glycerol, metacresol, phenol, natri chloride, kẽm acetate, acid hydrochloric/natri hydroxide (để điều chỉnh pH) và nước pha tiêm.

Tương kỵ

Những chất thêm vào Ryzodeg® có thể gây thoái biến insulin degludec và/hoặc insulin aspart.

Ryzodeg® không được pha vào các dịch truyền.

Thuốc này không được trộn với bất kỳ sản phẩm nào khác.

Hạn dùng

30 tháng kể từ ngày sản xuất.

Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Trước khi sử dụng lần đầu:

Bảo quản trong tủ lạnh (2°C – 8°C). Để xa bộ phận làm lạnh.

Không để đông lạnh.

Đậy nắp bút tiêm để tránh ánh sáng.

Sau khi sử dụng lần đầu hoặc mang theo dự phòng:

Sản phẩm có thể được bảo quản tối đa 4 tuần. Không bảo quản trên 30°C. Có thể bảo quản trong tủ lạnh (2°C – 8°C)

Đậy nắp bút tiêm để tránh ánh sáng.

Để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

Không dùng Ryzodeg® FlexTouch® 100 đơn vị/ml quá hạn sử dụng đã in trên bao bì.

Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Ống thuốc (thủy tinh loại 1) chứa 3 ml dung dịch với một piston (halobutyl) và một nút chặn (halobutyl/polyisoprene) chứa trong một bút tiêm bơm sẵn thuốc đa liều dùng rồi bỏ làm bằng polypropylene.

Quy cách đóng gói: Hộp 5 bút tiêm bơm sẵn thuốc.

Thận trọng đặc biệt khi hủy bỏ và xử lý khác

Bút tiêm bơm sẵn thuốc (FlexTouch®) chỉ được sử dụng cho một người

Không được bơm insulin vào lại bút tiêm.

Không được sử dụng Ryzodeg® nếu dung dịch không trong suốt và không màu.

Không được sử dụng Ryzodeg® đã bị đông lạnh.

Một kim mới phải luôn được đính kèm trước mỗi lần sử dụng. Không được sử dụng lại kim.

Bệnh nhân nên hủy bỏ kim sau mỗi lần tiêm.

Khi bị tắc kim, bệnh nhân phải luôn tuân theo hướng dẫn được mô tả trong tờ hướng dẫn sử dụng.

Bất kỳ vật liệu thải phải được hủy bỏ theo đúng quy định của địa phương.

Bút tiêm bơm sẵn thuốc (FlexTouch®) được thiết kế để sử dụng với kim tiêm NovoFine® hoặc NovoTwist® có độ dài 8 mm. Bút tiêm cung cấp 1-80 đơn vị, với các nấc mỗi nấc 1 đơn vị.

Để biết thêm chi tiết về hướng dẫn sử dụng, xem trang sau.

Tiêu chuẩn chất lượng: tiêu chuẩn cơ sở

Sản xuất bởi:

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Đan Mạch